



⑪ Veröffentlichungsnummer: **0 453 898 A2**

⑫ **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

⑲ Anmeldenummer: 91105829.5

⑥ Int. Cl. 5: **A61K 39/395**

⑳ Anmeldetag: 12.04.91

⑳ Priorität: 25.04.90 DE 4013114  
27.11.90 DE 4037604

④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
30.10.91 Patentblatt 91/44

④④ Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

⑦① Anmelder: **BAYER AG**

**W-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk(DE)**

⑦② Erfinder: Eckert, Peter, Prof. Dr.  
Auf dem Heidgen 31  
W-5300 Bonn 1(DE)  
Erfinder: Schramm, Matthias, Dr.  
Humperdink-Strasse 15  
W-5090 Leverkusen 1(DE)

⑤④ Verwendung von anti-TNF-Antikörpern als Arzneimittel bei der Behandlung von Ischämien und deren Folgen.

⑤⑦ Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von monoklonalen anti-TNF-Antikörpern zur Behandlung von Ischämien, insbesondere von akutem Herzinfarkt und den damit verbundenen Begleiterscheinungen, wie Arrhythmien und Gewebsschädigungen, insbesondere ihre Verwendung in Arzneimitteln zur Arrhythmienreduktion, Infarktgrößenreduktion und zur Erhöhung der Überlebensrate nach Myokard-Infarkt.

**EP 0 453 898 A2**

**AN5**

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von monoklonalen anti-TNF-Antikörpern zur Behandlung von Ischämien und den damit verbundenen Begleiterscheinungen, wie Gewebsschädigungen, insbesondere ihre Verwendung in Arzneimitteln zur Arrhythmienreduktion, bei Herzinfarkten, Infarktgrößenreduktion und zur Erhöhung der Überlebensrate nach Myokard-Infarkt.

Es ist bekannt, daß der Begriff Tumor Necrosis Faktor (TNF) zwei zytotoxische Faktoren (TNF- $\alpha$  und TNF- $\beta$ ) umfaßt, die größtenteils von aktivierten Lymphozyten und Monozyten gebildet werden. Außerdem ist bekannt, daß bei bakteriellen Infektionen freigesetztes TNF einen Rückgang des Tumors bei Krebserkrankungen bewirkt.

Es wurde in Untersuchungen festgestellt, daß einige Erkrankungen, wie Parasiten-Infektionen, alkoholbedingte Lebererkrankungen, Hepatitis, Pl.-Falciparum-Malaria, rheumatoide Arthritis, Nierentransplantationen, Multiple Sklerose und Verletzungen mit einer starken Erhöhung des TNF-Spiegels verbunden sind, die oft lebensbedrohend werden kann [vgl. Z.A. Bharat, B. Aggarwal in "Drugs of the Future", 12 (1987), S. 891 ff.; American Journal of Medicine 87/2 (139-143), 1989; Transplantation 47 (4), 606-608, 1989].

In der Publikation EP 260 010 werden beispielsweise Anti-TNF-Antikörper publiziert, die bei Krankheiten wie sept. Schock, Transplantatabstoßung, Allergien, Autoimmunkrankheiten, Schocklungen, Blutgerinnungsstörungen oder entzündlichen Knochenerkrankungen, die mit einer Erhöhung von TNF im Blut verbunden sind, zur Inaktivierung eingesetzt werden können.

Ebenso werden in der EP 230 574 Antikörper gegen TNF beschrieben, die zur Behandlung von LAV/HTV III-Virus-Infektionen eingesetzt werden können.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß Antikörper gegen TNF bei der Behandlung von Ischämien und deren Folgen eingesetzt werden können. So kommt es bei Ischämien insbesondere nach Reperfusion oft zu massiven Gewebeschädigungen, die vielfach zum Tode führen. Durch Gabe von Antikörpern gegen TNF läßt sich der Gewebeschaden begrenzen und die Letalitätsquote senken. Unter Ischämie werden hier Zustände verstanden, bei die Blutzufuhr zur Organen bzw. Organteilen unterbrochen bzw. reduziert ist. Typisch ischämische Krankheitsbilder sind der akute Herzinfarkt, der Hirninfarkt, Tourniquet-Syndrom, aber auch Polytraumen. Ebenso dazu gehören Unterbrechungen der Blutzufuhr bei Transplantationen von z.B. Herz, Niere, Leber, Lunge oder bei Replantationen oder bei Vergiftung der Lunge. Bei all diesen Indikationen können Antikörper gegen TNF die sekundären Schäden in Organen und Geweben reduzieren bzw. verhüten.

Besonders geeignet sind monoklonale Antikörper gegen TNF zur Behandlung von akutem Herzinfarkt und den damit verbundenen Arrhythmien und Gewebsschädigungen, insbesondere zur Verwendung in Arzneimitteln zur Arrhythmienreduktion, Infarktgrößenreduktion und zur Erhöhung der Überlebensrate nach Myokard-Infarkt.

Die monoklonalen Antikörper und die Verfahren zu ihrer Herstellung sind bekannt [vgl. US 4 603 106, EP 260 610; EP 218 868 und Köhler und Milstein, Nature 256, 495-497 (1975); Current Topics in Microbiology and Immunology Vol. 81: Lymphocyte Hybridomas, Springer Verlag 1978; Monoclonal Antibodies, Kennet et al., Plenum Press 1980, S. 363-419].

Die pharmakologische Wirkung wurde am narkotisierten Schwein und Rhesusaffen gefunden, bei denen experimentell die Durchblutung reduziert wurde.

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen die erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z.B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 1 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 1 bis 30 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Objekts, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt.

#### Patentansprüche

1. Verwendung von anti-TNF-Antikörpern zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Ischämie und der Folgen.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Ischämie ein Infarkt ist.
3. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Ischämie bei einer Transplantation auftritt.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 453 898 A3**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 91105829.5

(51) Int. Cl. 5: **A61K 39/395**

(22) Anmeldetag: 12.04.91

(30) Priorität: 25.04.90 DE 4013114  
27.11.90 DE 4037604

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
30.10.91 Patentblatt 91/44

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(96) Veröffentlichungstag des später veröffentlichten  
Recherchenberichts: 18.12.91 Patentblatt 91/51

(71) Anmelder: BAYER AG

W-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk(DE)

(72) Erfinder: Eckert, Peter, Prof. Dr.  
Auf dem Heidgen 31  
W-5300 Bonn 1(DE)  
Erfinder: Schramm, Matthias, Dr.  
Humperdink-Strasse 15  
W-5090 Leverkusen 1(DE)

(64) Verwendung von anti-TNF-Antikörpern als Arzneimittel bei der Behandlung von Ischämien und deren Folgen.

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von monoklonalen anti-TNF-Antikörpern zur Behandlung von Ischämien, insbesondere von akutem Herzinfarkt und den damit verbundenen Begleiterscheinungen, wie Arrhythmien und Gewebsschädigungen, insbesondere ihre Verwendung in Arzneimitteln zur Arrhythmienreduktion, Infarktgrößenreduktion und zur Erhöhung der Überlebensrate nach Myokard-Infarkt.

EP 0 453 898 A3



Europäisches  
Patentamt

## EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 91 10 5829

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. CL.5)
X	TRANSPLANTATION Bd. 49, Nr. 2, Februar 1990, BALTIMORE, USA Seiten 268 - 272; L. COLLETTI ET AL.: 'The production of tumor necrosis factor alpha and the development of a pulmonary capillary injury following hepatic ischemia/reperfusion.' * Zusammenfassung *	1-3	A61K39/395
X	WO-A-8 908 460 (CELLTECH LIMITED) * Seite 1, Zeile 1 - Seite 2, Zeile 24; Ansprüche *	1-3	
Y	EP-A-351 789 (CHIRON CORPORATION) * Seite 1, Zeile 1 - Seite 2, Zeile 2 *	1-3	
P,Y	SCIENCE Bd. 249, Nr. 4964, 6. Juli 1990, WASHINGTON DC, USA Seiten 61 - 64; A. LEFER ET AL.: 'Mediation of cardioprotection by transforming growth factor-beta.' * Zusammenfassung *	1-3	
P,X	JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION Bd. 85, Nr. 6, Juni 1990, NEW YORK, USA Seiten 1936 - 1943; L. COLLETTI ET AL.: 'Role of tumor necrosis factor-alpha in the pathophysiologic alterations after hepatic ischemia/reperfusion injury in the rat.' * Zusammenfassung *	1-3	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenamt DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 21 OKTOBER 1991	Prüfer NOOIJ F.J.M.
<b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</b> X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund P : nichtschriftliche Offenbarung Z : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument A : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			